



LISBOA

UNIVERSIDADE
DE LISBOA



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Citologia Nasal na Abordagem da Rinite Alérgica e não Alérgica

Manuel Filipe Monteiro Gaspar

Maio 2018



FACULDADE DE
MEDICINA
LISBOA

TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

Citologia Nasal na Abordagem da Rinite Alérgica e não Alérgica

Manuel Filipe Monteiro Gaspar

Orientado por:

Dr. Marco Simão

Maio 2018

Resumo

Este trabalho foi realizado para estabelecer um ponto de situação em relação ao papel da Citologia Nasal na abordagem aos doentes com patologia rinológica, dando particular ênfase à abordagem dos casos de Rinite Alérgica e não Alérgica.

A citologia nasal é um procedimento simples e seguro e um método válido no diagnóstico diferencial de patologia nasal alérgica e não alérgica. Avalia a mucosa nasal pela identificação e contagem de tipos celulares e respectiva morfologia, permitindo deste modo distinguir entre aspectos normais e patológicos da mucosa. A sua importância crescente tem sido reconhecida, apesar de certas limitações – ausência de critérios/método uniforme, viscosidade do muco a impedir uma fácil obtenção da amostra ou a heterogeneidade de secreções observadas, por exemplo.

Foram abordados os aspectos fisiológicos observados, isto é, os padrões observados em indivíduos saudáveis. Nestes indivíduos, devem estar presentes apenas quatro tipos de células: ciliadas, mucinosas, basais e estriadas, com ocasional presença de neutrófilos, e sendo as células ciliadas o citotipo mais comum. A presença de qualquer outro tipo de células (como eosinófilos, mastócitos ou bactérias) indica claramente a existência de patologia. Nos casos de Rinite Alérgica, a Citologia Nasal é a técnica de confirmação diagnóstica se detectar presença de eosinófilos nas amostras de doentes com testes de provocação cutâneos positivos.

Outro dos aspectos abordados relaciona-se com a definição de critérios entre o fisiológico e patológico, nomeadamente no que à eosinofilia diz respeito, pois a variedade de definições utilizadas em diferentes estudos vem dificultar o objectivo de estabelecer a Citologia Nasal como exame com valor diagnóstico. Apesar deste dado, já foi demonstrado que o número de eosinófilos se correlaciona fortemente com o fluxo nasal e inversamente com os resultados espirométricos, verificando-se também uma forte associação com a hiperreactividade brônquica, o número de células inflamatórias, e com o número de citocinas detectadas.

A Citologia Nasal permite dividir os tipos de Rinite em Alérgica e não Alérgica. A Rinite não alérgica subdivide-se em não Inflamatória e Inflamatória, identificando-se nesta última quatro fenótipos celulares diferentes. São eles os Síndromes NARES, NARMA, NARNE e NARESMA, com predomínio de eosinófilos, mastócitos,

neutrófilos e eosinófilos e mastócitos em conjunto, respectivamente. De realçar também a possibilidade de existência de formas sobrepostas destas diferentes patologias, dando ainda maior importância à técnica de Citologia Nasal.

Foi também investigada a importância na abordagem terapêutica, chegando-se à conclusão que quanto mais sintomática a apresentação clínica e o estado pré-terapêutica, menos sintomas apresentaria após quatro semanas de corticoterapia tópica. O fenótipo mais sintomático de Rinite Alérgica foi o que melhor respondeu à terapêutica, com maior melhoria de resultados de testes funcionais e estado geral após a terapêutica.

Apesar de todas as vantagens e utilidades anteriormente descritas, foram constatadas algumas limitações da técnica durante a investigação, nomeadamente a ausência de diferenças significativas nos resultados de patologias ou conjuntos de sintomas francamente diferenciados, a ausência de critérios de classificação, diagnóstico ou cut-offs nos resultados obtidos, ou a indefinição da posição da técnica na “cascata diagnóstica” da patologia do foro rinológico.

Em suma, as presentes utilidades da Citologia Nasal são numerosas mas representam pouca diferença na abordagem diagnóstica ou terapêutica dos doentes. Existe uma grande necessidade de investigação futura sobre este tema, tal como de standardização da técnica pois, apesar de ter recolhido pouca adesão nas décadas desde que foi desenvolvida, apresenta um potencial enorme nomeadamente quando aliada à técnica de endoscopia de contacto ou eventuais marcadores moleculares como acontece com a utilização de técnicas de citologia noutras áreas da clínica.

Palavras-chave:

Citologia nasal; Rinite; Rinite alérgica; Rinite não alérgica; NARES; NARMA; NARESMA; NARNE; Diagnóstico; Patologia Nasal

Abstract

This paper aimed to establish the current situation concerning the role of Nasal Cytology on the approach to patients with nose pathology, giving particular emphasis to cases of allergic and non allergic rhinitis.

Nasal cytology is a simple and safe procedure and a valid method in the differential diagnosis of allergic and non allergic nasal pathology. It evaluates nasal mucosa through the identification and counting of cellular types and their respective morphology, allowing to distinguish between physiologic and pathologic findings. Its importance has been recognized, in spite of having several limitations – there are no uniform methods or criteria defined and some samples are hard to collect, for instance.

In healthy individuals, four cellular types have been identified – ciliated, mucinous, basal and striated cells, with the rare presence of neutrophils. The ciliated cells are the most common type. The presence of any other type of cells (eosinophils, mast cells, bacteria, ...) is a clear proof that we are dealing with pathologic findings. In the cases of allergic rhinitis, the nasal cytology confirms the diagnosis if it detects eosinophils in patients with positive skin prick tests.

Nasal cytology allows us to divide rhinitis' types between allergic and non allergic. Non allergic rhinitis subdivides, with the help of the nasal cytology findings, in inflammatory and non inflammatory, and the first subgroup further subdivides in NARES, NARMA, NARNE and NARESMA.

We must emphasize that these different pathologic phenotypes can coexist, raising the importance of this technique.

The technique's importance in the treatment of these diseases was also investigated, and we concluded that the more symptomatic the presentation is, the less symptoms are present after a few weeks of corticotherapy.

In conclusion, present utilities of nasal cytology have a wide range but represent little or no difference in the treatment choice for the patients. There is a great need for standardization of this method, as there is also need for future investigation on this area because it comes with a big potential when performed with the contact endoscopy technique or with the use of molecular markers like what happened with the cytology use in other medical areas.

Palavras-chave:

Nasal cytology; Rhinitis; Allergic Rhinitis; Non Allergic Rhinitis; NARES; NARESMA; NARNE; NARMA; Diagnosis; Nasal pathology.

O trabalho final exprime a opinião do autor e não da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Índice

| | |
|---|----|
| Resumo..... | 3 |
| Introdução..... | 9 |
| Aspectos Fisiológicos / Padrões observados em indivíduos saudáveis..... | 14 |
| Aspectos Patológicos / Alterações Observadas | 16 |
| Fisiopatologia e diferentes tipos de Rinite..... | 19 |
| • Rinite Infecciosa..... | 19 |
| • Rinite Alérgica: | 20 |
| • Rinite não Alérgica/Vasomotora: | 21 |
| • NARNE, Rinite não Alérgica com Neutrófilos | 22 |
| • NARES, Rinite não Alérgica com Síndrome Eosinofílico | 22 |
| • NARMA, Rinite não Alérgica com células Mastocitárias..... | 22 |
| • NARESMA, Rinite não Alérgica com Eosinófilos e Mastócitos | 23 |
| • Formas Sobrepostas..... | 23 |
| Importância na Abordagem Terapêutica..... | 27 |
| Limitações da Técnica | 29 |
| Conclusão | 30 |
| Agradecimentos..... | 31 |
| Bibliografia..... | 32 |

Introdução

Este Trabalho irá abordar o procedimento de Citologia Nasal e as suas aplicações na clínica, com particular ênfase na abordagem à patologia da Rinite. Propus-me efectuar uma revisão sobre o tema, investigando as vantagens da utilização da técnica e o que nos oferece em termos de informação adicional passível de ser utilizada em termos prognósticos e de decisão terapêutica, mas investigando também as suas limitações e tentando estabelecer os motivos pelos quais, ao longo dos anos, a técnica não ganhou adesão por parte dos clínicos que contactam com patologia do foro rinológico. É sempre de referir que, noutras áreas da clínica, as técnicas citológicas foram também esquecidas durante vários anos e no presente têm um papel preponderante, nomeadamente na área da Ginecologia e Obstetrícia. Com o aparecimento da técnica de Endoscopia de Contacto, é-nos permitido conjugar as informações *in situ* e *in vivo* com as alterações vasculares existentes, aspectos que, a ser investigados no futuro, poderão trazer grande poder diagnóstico e prognóstico à técnica.

A Citologia Nasal é um procedimento simples e seguro ⁽¹⁾, constituindo um método válido no diagnóstico diferencial de patologia nasal alérgica e não alérgica ⁽²⁾, que permite avaliar a mucosa nasal através da identificação e contagem dos tipos celulares e respectiva morfologia, permitindo deste modo a distinção entre aspectos normais e aspectos patológicos da mucosa, sendo considerada uma técnica bastante útil no diagnóstico e decisão terapêutica na área de Otorrinolaringologia.

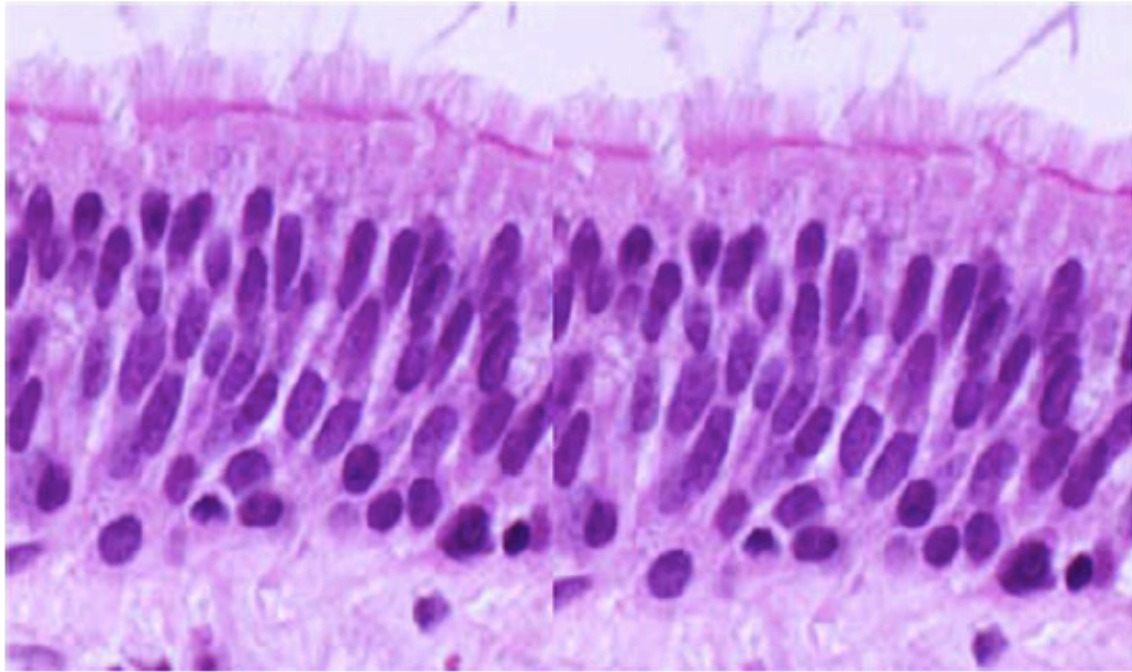


Figura 1 – Mucosa Nasal: Epitélio pseudo-estratificado ciliado, composto por células ciliadas secretoras de muco ⁽³⁾

A aliar-se à simplicidade e segurança de execução já referidas, perfila-se como um método não invasivo, barato e facilmente repetível, sendo um exame complementar de diagnóstico acessível e útil em todos os grupos etários e em todos os gabinetes de consulta, particularmente pediátricos ⁽¹⁾. A sua utilidade deve-se à capacidade para detectar modificações celulares do epitélio nasal causadas quer por contacto com alérgenos ou estímulos irritativos quer directamente pela inflamação, seja esta viral, bacteriana, fúngica ou parasitária ⁽³⁾. Dada a capacidade de detecção e discriminação de vários aspectos inflamatórios da mucosa nasal, a importância crescente deste procedimento tem sido progressivamente mais reconhecida ⁽¹⁾. Apesar da facilidade na quantificação e obtenção da amostra e do facto da técnica ser preferível em relação a outras por permitir a examinação da mucosa nasal e respectivas secreções, existem algumas limitações à sua aplicação, nomeadamente a viscosidade do muco em certos indivíduos e condições ou a heterogeneidade das secreções ⁽⁴⁾. Se ultrapassadas estas limitações, a Citologia Nasal passa a constituir uma forte ferramenta de fácil utilização para avaliação diagnóstica e prognóstica nos diferentes tipos de Rinite, detectando e contabilizando populações celulares a nível nasal mas também discriminando os diferentes distúrbios e avaliando o impacto de diferentes estímulos (microbiológicos, agentes físicos, agentes químicos, alérgenos, fármacos e resposta à terapêutica) ⁽⁵⁾, sendo facilmente repetível no mesmo paciente para follow-up e monitorização da

resposta à terapêutica ⁽³⁾. Os vários anos de utilização desta técnica permitiram verificar que diferentes fenótipos de células inflamatórias estão associados a (ou provocam) uma enorme variedade de apresentações clínicas, de gravidade da respectiva patologia e de respostas a terapêutica. Após estas décadas de utilização da técnica, não restam dúvidas que diferentes perfis de células inflamatórias definem diferentes prognósticos ⁽²⁾ e que existe uma correlação muito forte entre sintomas, a presença de células inflamatórias e a presença de citocinas inflamatórias. Tal dado é expectável e foi há muito comprovado (isto é, a forte relação entre exposição a alérgenos e a inflamação nasal) ⁽⁶⁾. Tendo em conta todos os aspectos acima referidos, a Citologia Nasal deve então fazer parte da abordagem diagnóstica em todos os casos suspeitos de rinite ou sinusite, juntamente com a história clínica, rinoscopia anterior, endoscopia nasal, testes de provocação cutânea, análise específica de IgE, rinomanometria, rinometria acústica e testes de provocação nasal, constituindo esta avaliação de amostras do epitélio nasal uma parte quotidiana da prática clínica na abordagem a doentes com patologia alérgica ⁽⁷⁾

A técnica baseia-se na realização de um esfregaço nasal (preferencialmente, podendo a colheita da amostra ser realizada por outros métodos, descritos posteriormente), posteriormente corado com a coloração de May-Grunwald-Giemsa e observado ao microscópio óptico, não carecendo de qualquer amostra histológica (biópsia) mas apenas de uma simples recolha citológica superficial. As amostras devem ser colhidas na porção média do meato inferior (devido ao rácio de células ciliadas e células mucosas ser expectavelmente normal, 4:1, nesta região), um processo que é facilmente executado durante a rinoscopia anterior, com o auxílio de uma luz adequada e sem necessidade de qualquer tipo de anestésicos, dado ser um procedimento indolor. Tradicionalmente, a coloração de May-Grunwald-Giemsa demora 30 minutos a corar as células mas há preparações rápidas disponíveis de coloração em 30 segundos, o que permite a inclusão deste procedimento na abordagem rotineira em consultas a doentes com patologias deste espectro. Nestas condições, a amostra deve ser visualizada com uma ampliação de 1000x, imersa em óleo, e pelo menos 50 campos devem ser observados. Idealmente, os métodos de recolha de amostras, coloração e interpretação de resultados estariam já standardizados ⁽¹⁾. Esta recolha pode ser realizada de diversas maneiras, nomeadamente o esfregaço nasal da mucosa, a lavagem nasal e a aspiração de secreções ⁽⁸⁾. Dada esta variabilidade, a Citologia Nasal não é aceite universalmente como um método aceitável no diagnóstico de patologias do foro rinológico ⁽⁴⁾. Como já

foi referido, idealmente a amostra da Citologia Nasal deve ser obtida através da colheita de células do meato inferior, e tal deve ser realizada apenas após a limpeza de secreções. Posteriormente, utiliza-se álcool para fixar a amostra antes de se corar com o método já referido de May-Grunwald-Giemsa ⁽⁷⁾.

A apresentação de resultados observacionais da utilização desta técnica pode então tomar diferentes formatos, como a contagem em percentagem de células totais, contagem em valor absoluto ou em gradação semiquantitativa, por exemplo. Tais resultados poderão eventualmente permitir ou axiliar o diagnóstico diferencial das várias patologias do espectro da rinite, constituindo a Citologia Nasal uma forte ferramenta em casos específicos, como por exemplo em doentes com história familiar de asma ou polipose nasal, em doentes com história de cirurgia aos cornetos e em casos de sobreutilização de descongestionantes nasais, ao demonstrar a reactividade nasal a estímulos não específicos. De referir também que Rinites não Alérgicas beneficiam deste procedimento para detectar componentes não IgE mediadas ⁽¹⁾. A Citologia Nasal tem também um papel muito importante na decisão sobre a necessidade de imunoterapia alérgica, controlo ambiental e terapêutica farmacológica específica. Apesar deste dado, a Citologia Nasal é pouco útil na distinção entre Rinite Alérgica e Rinite Não Alérgica, mas muito útil no diagnóstico diferencial e orientação terapêutica dos diversos subtipos de Rinite não Alérgica, procedendo-se a controlos citológicos periódicos no processo de monitorização ⁽⁸⁾. A Citologia Nasal permite então a subdivisão entre vários fenótipos de Rinite não Alérgica; Tais fenótipos dividem-se em Rinite Não Alérgica Não Inflamatória, em que a Citologia Nasal não evidencia aspectos de infiltração celular, e Rinite não Alérgica Inflamatória, que se subdivide em 4 tipos, consoante o padrão de predominio celular – Rinite Não Alérgica com Síndrome Eosinofílica (Non-allergic Rhinitis with Eosinophilia Syndrome; NARES), se a população de eosinófilos corresponder a >20% da quantidade total de células, Rinite Não Alérgica com Células Mastocitárias (Non-allergic Rhinitis with Mast Cells; NARMA), se o número de mastócitos for maior que 10% do total de células, Rinite Não Alérgica com Neutrófilos (Non-allergic Rhinitis with Neutrophils; NARNE), se mais de metade das células identificadas forem neutrófilos, e Rinite Não Alérgica com Eosinófilos e Mastócitos (Non-allergic Rhinitis with Eosinophils and Mast Cells; NARESMA), se os eosinófilos e mastócitos corresponderem a mais de 20% e 10% das células observadas, respectivamente. Ao permitir este diagnóstico de fenótipo específico, a Citologia Nasal

tornou-se num passo crucial para otimizar a abordagem a pacientes com Rinite Não Alérgica, dado que a terapêutica dirigida e preventiva guiada por resultados leva a uma evolução clínica favorável e num intervalo de tempo mais curto, sendo que estas vantagens se irão reflectir numa melhoria da qualidade de vida dos doentes e em redução de custos ao SNS, com eventual abolição da evolução crónica da patologia e das suas complicações ⁽²⁾. Além destas distinções fenotípicas, um dos maiores contributos da Citologia Nasal foi a capacidade de diagnóstico de síndromes de overlap de diferentes tipos de Rinites, identificando precocemente pacientes com mais de uma forma de doença e evitando assim abordagens erradas ⁽³⁾. Apesar das vantagens e aplicações referidas, a Citologia Nasal não ganhou adesão na prática clínica mesmo com a abundância de literatura disponível sobre o tema, maioritariamente devido à ausência de consenso sobre o método standardizado com eventuais valores altos de especificidade e sensibilidade. Esta necessidade de standardização advém da baixa sensibilidade detectada em estudos prévios e principalmente da existência de grandes variações intra-individuais ao longo do tempo ⁽⁷⁾.

Aspectos Fisiológicos / Padrões observados em indivíduos saudáveis

A realização e interpretação de resultados com esta técnica obriga então quem a realiza a conhecer os aspectos morfológicos e citológicos da mucosa nasal, de modo a identificar padrões prognósticos e monitorizar o sucesso ou insucesso da abordagem terapêutica escolhida. A mucosa nasal é um epitélio pseudo-estratificado que contém diversos tipos de células a contribuir para a eficácia desta mucosa como primeira linha de defesa através da clearance de agressores pelo sistema mucociliar. Através da realização do procedimento, já descrito, e posterior observação com microscópio óptico, foram detectados apenas quatro citotipos nas amostras de esfregaço nasal de indivíduos saudáveis: células ciliadas, células mucinosas, células basais e células estriadas. Pontualmente, foram também detectados neutrófilos.

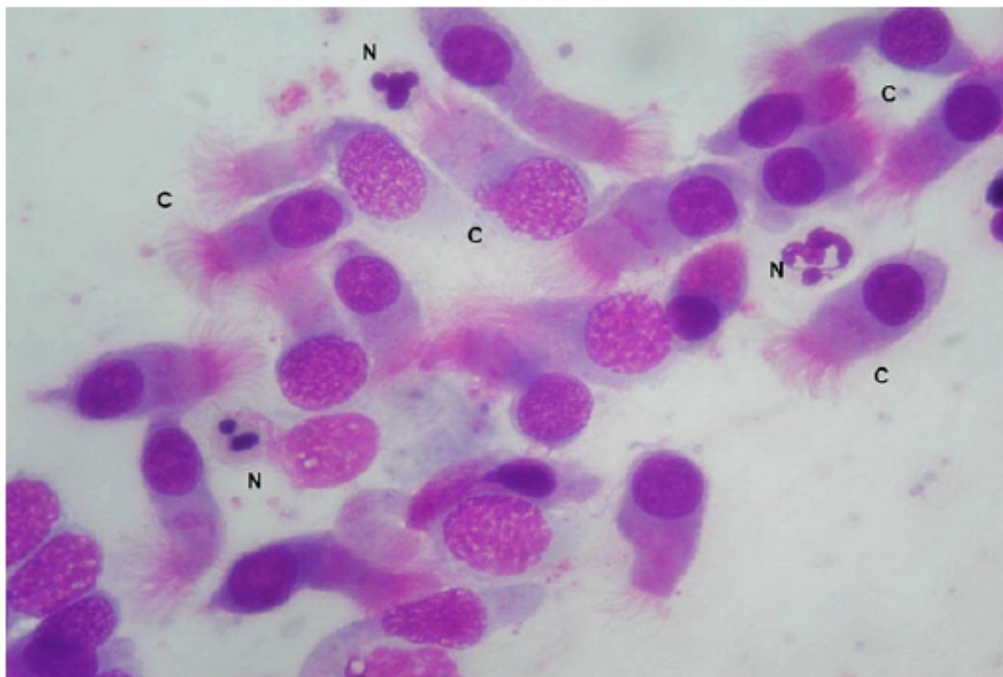


Figura 2 – Citologia Nasal normal com células ciliadas (C) e raros neutrófilos (N)⁽¹⁾

De referir que as células ciliadas são as mais comuns, existindo um rácio fisiológico de 4:1 entre o número deste tipo de células e o número de células mucinosas. A

identificação de um haloperinuclear ou estria supranuclear hipercromática é característica de normal função do epitélio avaliado ⁽¹⁾. É importante realçar que a Rinite não Alérgica carece de um teste de diagnóstico específico e não é esse o papel que a Citologia Nasal desempenha, dado que a ausência de eosinófilos na amostra não exclui a doença ⁽⁸⁾. No entanto, vários estudos quantitativos demonstraram uma quase total ausência de células inflamatórias em indivíduos assintomáticos e com testes de provocação cutâneos negativos ⁽⁴⁾. Outra análise em que este trabalho se baseou realizou a distinção entre Rinite Alérgica e não Alérgica através da presença ou ausência de resposta, respectivamente, a provocação cutânea com dezoito tipos de alérgenos diferentes. Outra possível divisão destes dois subtipos é a dependência da resposta da IgE, que ocorre na Rinite Alérgica, e a sua independência nos casos identificados como Rinite não Alérgica. De realçar também que estes últimos casos apresentam uma sintomatologia semelhante aos primeiros, mas sem a identificação da presença de um estímulo desencadeante ⁽²⁾. Estes aspectos fisiológicos da mucosa foram observados e identificados utilizando o mesmo tipo de procedimento de Citologia Nasal que os aspectos patológicos descritos de seguida, ou seja, colheita da amostra através do método “Rhino-probe”, coloração de May-Grunwald-Giemsa e observação ao microscópio óptico ⁽⁷⁾.

Aspectos Patológicos / Alterações Observadas

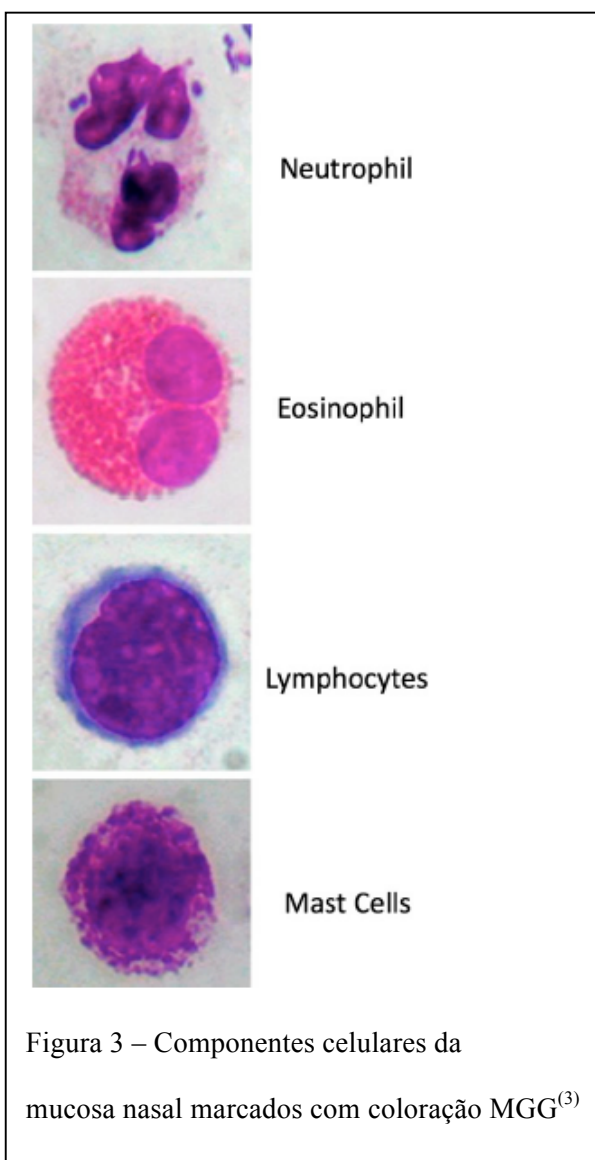
A detecção de eosinófilos, mastócitos, bactérias ou hifas fúngicas é sempre uma indicação clara da presença de patologia ⁽¹⁾.

A avaliação da presença de basófilos, neutrófilos e células caliciformes é bastante útil na classificação e abordagem das rinites, pois, como já foi referido, esta técnica, ao caracterizar o padrão celular, torna-se importante na distinção entre Rinite Alérgica e Rinite não Alérgica. Controlos citológicos periódicos serão então auxiliares importantes na monitorização da evolução da patologia. Por exemplo, a ausência de células inflamatórias ou uma redução significativa do seu número em amostras da mucosa

podem confirmar a resolução clínica da patologia com a terapêutica médica ⁽⁸⁾.

Os esfregaços nasais de doentes com Rinite Alérgica possuem um número aumentado destes três subtipos celulares ⁽⁷⁾. Nas amostras observadas, identificou-se uma possível correlação entre o número de eosinófilos e o de basófilos, apoiando a hipótese de os basófilos terem um papel na acumulação de eosinófilos que ocorre na resposta inflamatória ao estímulo alérgico. Esta eventual correlação deve então ser estudada ⁽⁴⁾. Hoje em dia, é já conhecido que na mucosa nasal se dá um recrutamento selectivo destes dois tipos de células, recrutamento este que se associa à inflamação mucosa característica da Rinite Alérgica ⁽⁷⁾.

Relativamente ao diagnóstico da Rinite Alérgica, este é confirmado pela



Citologia Nasal se for detectada a presença de eosinófilos num paciente em que os testes de provocação cutâneos sejam também eles positivos ⁽⁸⁾.

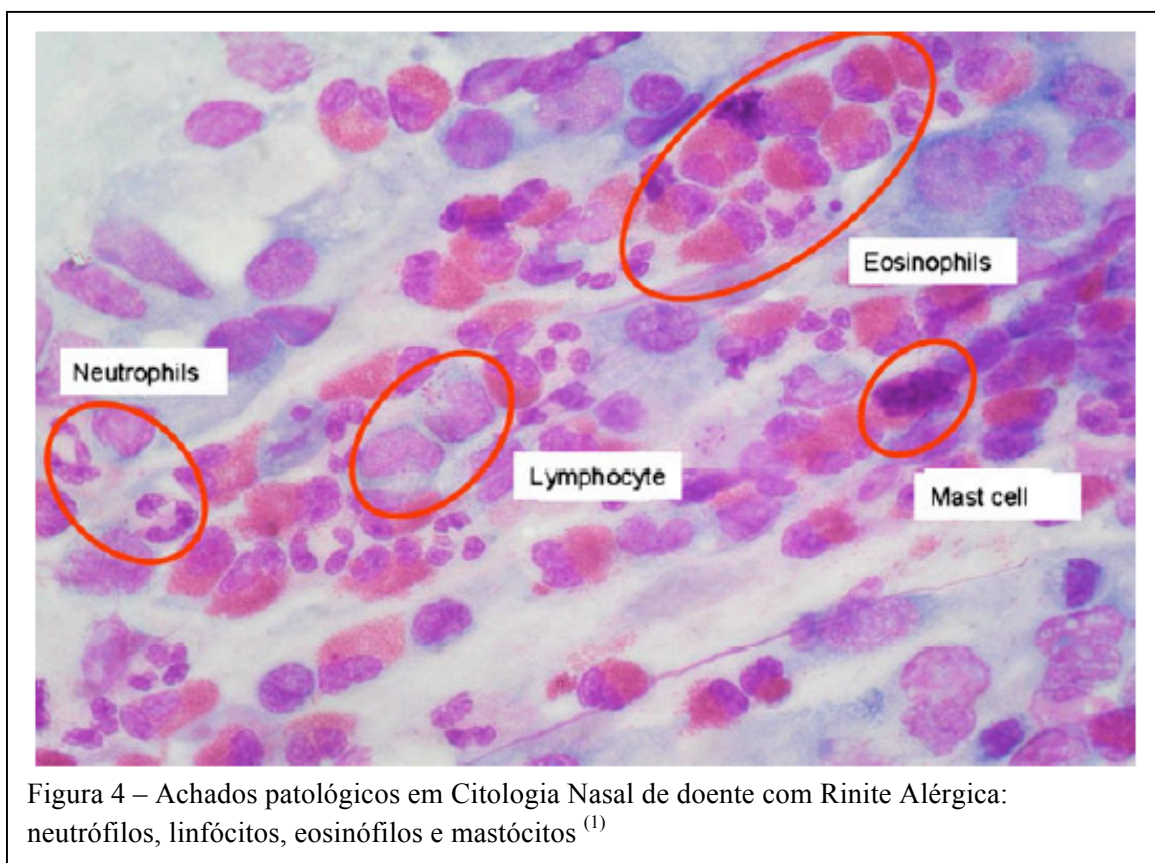


Figura 4 – Achados patológicos em Citologia Nasal de doente com Rinite Alérgica: neutrófilos, linfócitos, eosinófilos e mastócitos ⁽¹⁾

Foram assumidos como casos de Rinite Alérgica, previamente à realização de citologia, casos em que a história clínica e/ou o Exame Objectivo eram sugestivos desta patologia aliados à positividade de testes de IgE, testes de provocação cutâneos ou testes de provocação nasal ⁽⁴⁾. É também importante referir a enorme dificuldade em estabelecer critérios de eosinofilia de valor diagnóstico, podendo ser usados para o efeito o rácio entre número de eosinófilos e neutrófilos, a percentagem de eosinófilos no total de células inflamatórias ou o Score de Meltzer, isto é, o número médio de eosinófilos por campo, numa amostra em que tenham sido observados no mínimo cinquenta campos ⁽⁷⁾. Foi também observado e descrito que o número de eosinófilos se correlaciona fortemente com o fluxo nasal e os resultados espirométricos. Verifica-se também uma forte correlação, expectável, entre o número de células inflamatórias e o de citocinas, identificando-se também uma íntima relação entre hiperreactividade brônquica e a

presença de eosinófilos na citologia nasal, relação esta que não ocorre com a presença de outras células como neutrófilos, por exemplo ⁽⁶⁾.

Fisiopatologia e diferentes tipos de Rinite

Como já foi referido, a Citologia Nasal permite então caracterizar os vários padrões de Rinite, tendo sempre em conta o conjunto de sinais e sintomas, tal como a evolução clínica, as observações do exame nasal e os testes de sensibilidade a IgE. Foram então, com base nesta técnica, descritos diversos tipos de Rinite:

- Rinite Infecciosa

É conhecido que qualquer agressão deste tipo, a provocar dano na mucosa nasal, afecta inicialmente as células ciliadas. Este subtipo celular tem um turnover habitual de três semanas, pelo que o rearranjo favorece um aumento do número relativo de células mucinosas, aspecto que fundamenta a observação de metaplasia mucinosa nas amostras destes doentes. O fenómeno mencionado leva a um aumento de secreção mucinosa que não é acompanhado de aumento da clearance pelos cílios, o que leva a uma deposição de muco que favorece a proliferação bacteriana. Esta patologia é também caracterizada por um aumento do número de neutrófilos, com observação de bactérias no espaço intra e extra-celular e uma redução proporcional do número de células ciliadas. Na Rinite Infecciosa de etiologia viral (vulga constipação), a doença infecciosa mais frequente, na amostra de Citologia Nasal observa-se um fenómeno de “ciliocitoforia”, isto é, condensação de cromatina nuclear, presença de núcleos numa região mais periférica, um halo intranuclear com visualização do nucléo, presença de múltiplos vacúolos citoplasmáticos e de “decapitação” da porção apical das células ciliadas. Na Rinite Infecciosa de etiologia bacteriana, a presença de biofilme é evidente em numerosos casos.

- Rinite Alérgica:

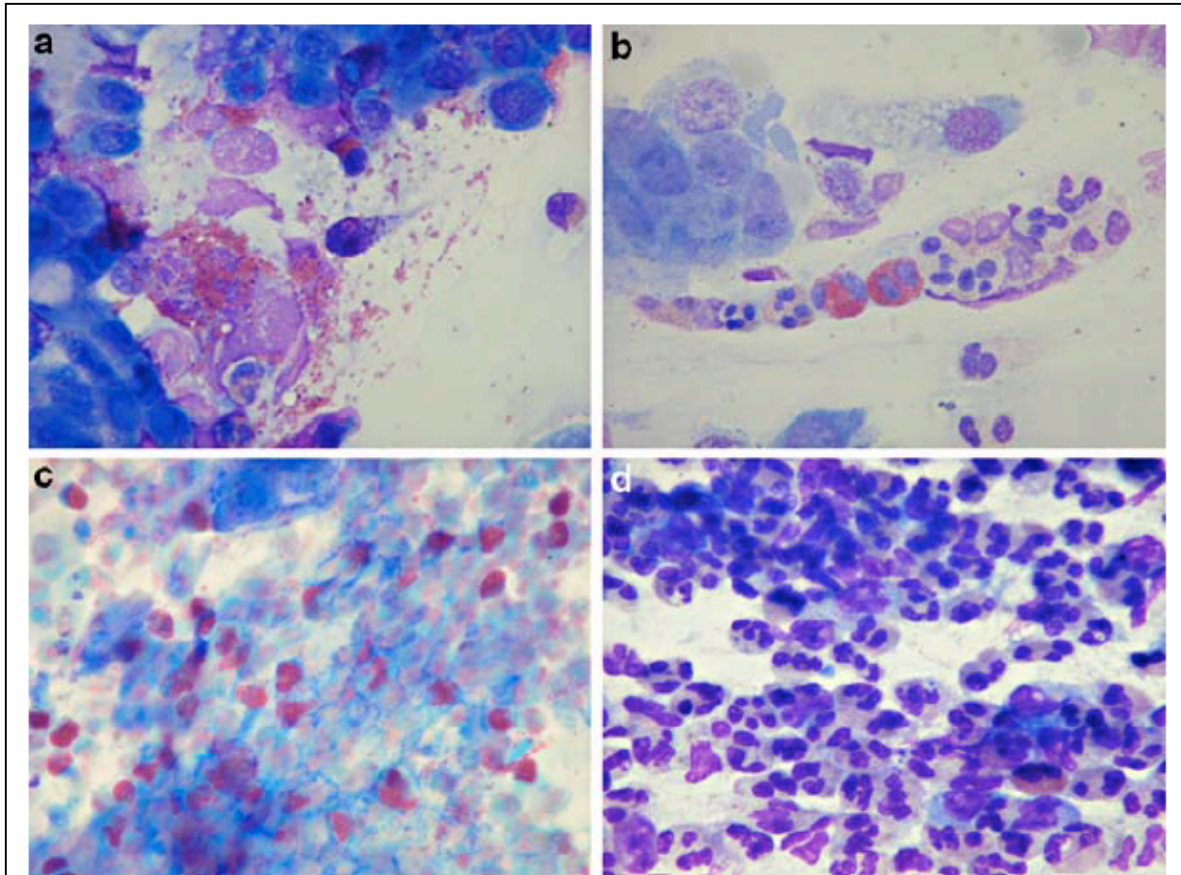
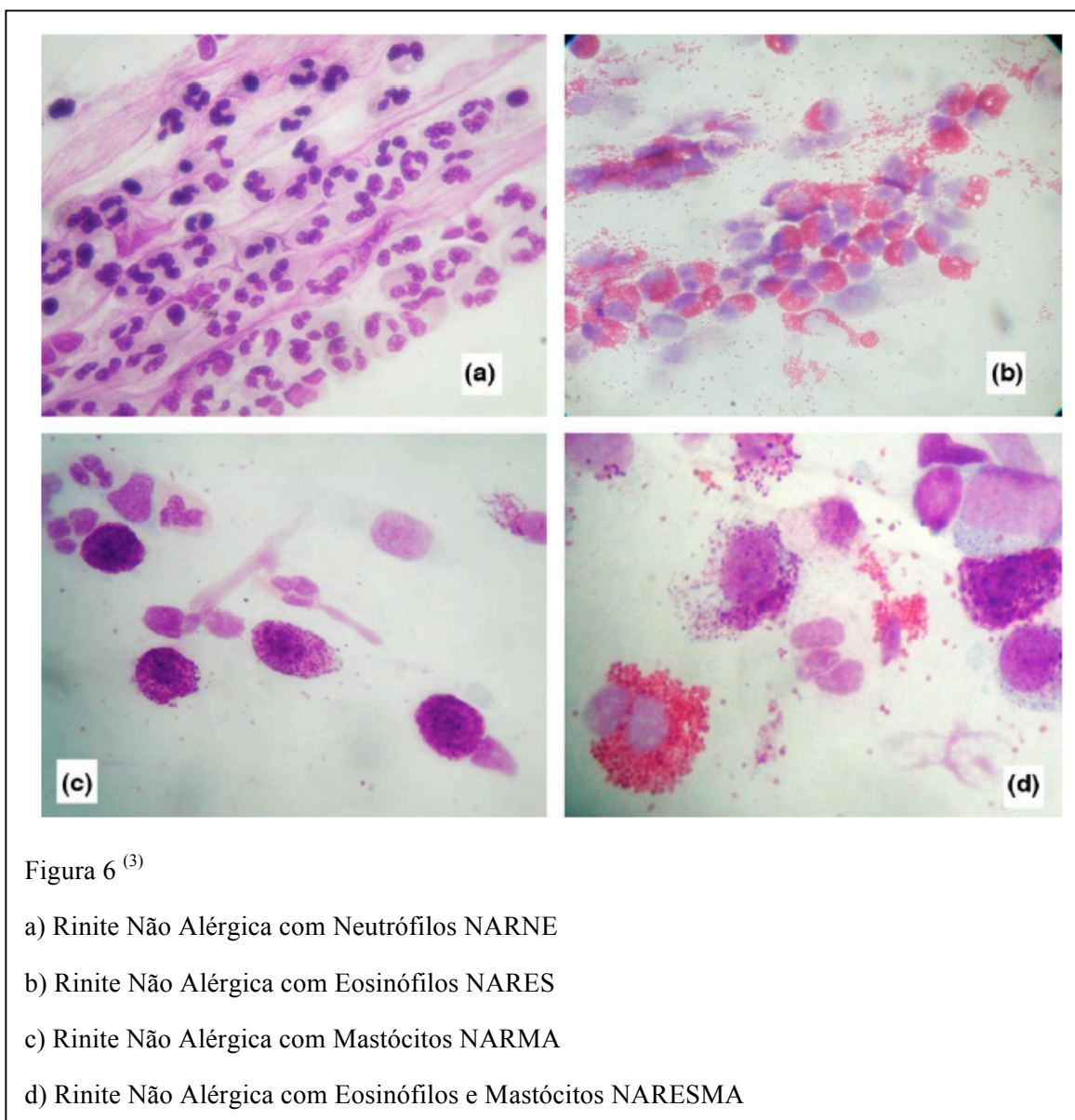


Figura 5 ⁽⁷⁾ – Exemplos citológicos de amostras

- a) Desgranulação eosinofílica
- b) Eosinófilos livres em secreções nasais
- c) Eosinófilos intraepiteliais
- d) Aglomerado de neutrófilos

A fisiopatologia da Rinite Alérgica baseia-se no conhecido processo iniciado por um estímulo alérgico desencadeante, a que se sucede uma interacção entre alérgeno e as IgE mastocitárias e uma resposta rápida mediada por histaminas. Se o estímulo for continuado, a inflamação alérgica perpetuar-se-á. A Citologia Nasal detecta então a presença de um infiltrado intenso de eosinófilos e mastócitos intimamente relacionado com a exposição alérgica e a sintomatologia. Nos casos em que se dá um contacto persistente com um estímulo fraco, a sintomatologia será leve mas a inflamação também persistirá e neste contexto verifica-se um predomínio de neutrófilos. Relativamente ao caso específico dos pólenes, um dos alérgenos mais comuns presentes na natureza, a

Citologia Nasal identifica neutrófilos, eosinófilos e mastócitos desgranulados, consistindo um diagnóstico simples quando associado a exposição recente ou testes de provocação positivos.



- Rinite não Alérgica/Vasomotora:

Constitui 15% de todos os casos de doença nasal identificada, mas julga-se ser uma patologia subdiagnosticada, exactamente pelo facto de a primeira observação rinológica não incluir a realização de Citologia Nasal. Nestes casos, a sensitivização a IgE não ocorre mas os quadros são frequentemente

acompanhados por sintomas pseudo-alérgicos como congestão nasal, estertores, prurido nasal ou rinorreia, por exemplo. Existe uma reactividade nasal a estímulos não específicos como ar frio, humidade, odores fortes, tabaco, irrigação nasal ou fármacos. Este tipo de Rinite subdivide-se em 4 subtipos, já referidos na introdução – NARNE, NARES, NARMA e NARESMA.

- NARNE, Rinite não Alérgica com Neutrófilos

Neste subtipo, existe um predomínio de neutrófilos no infiltrado inflamatório (correspondem a pelo menos 20% das células presentes), distinguindo-se da Rinite Infecciosa por não se evidenciar a presença de bactérias ou fungos nas amostras. A sua prevalência tem aumentado no passado recente, aspecto que possivelmente se justifica com a maior utilização e abundância de agentes químicos ou físicos irritativos para a mucosa. É também importante referir que é comum esta patologia coexistir com a Doença de Refluxo Gastro-Esofágico. O mecanismo proposto para tal observação é a inalação de ácido clorídrico levar a um recrutamento de células inflamatórias e consequente exposição da mucosa a mediadores químicos (nomeadamente a elastase neutrofílica), que provoca uma disfunção epitelial que se traduz clinicamente em sintomas vasomotores ou pseudo-alérgicos.

- NARES, Rinite não Alérgica com Síndrome Eosinofílica

Nestes doentes, os eosinófilos correspondem a 50-70% das células inflamatórias presentes, e é comum que sofram também de variadas patologias como a polipose nasal, a asma e a hipersensibilidade ao ácido acetilsalicílico. Pode verificar-se também a presença de eosinofilia periférica. Quando existe um recrutamento de mastócitos simultâneo, a patologia evolui para NARESMA, com sinais e sintomas mais intensos e contínuos.

- NARMA, Rinite não Alérgica com células Mastocitárias

Em relação a esta patologia, é comum a Citologia Nasal revelar que a maioria dos mastócitos presentes se encontram desgranulados, e, tal como a NARES, está associada a apresentações mais graves de asma e polipose dos seios nasais. A clínica é marcada, com evidentes sintomas de congestão nasal, rinorreia, esternutos e prurido nasal. À semelhança da NARES, também pode evoluir para NARESMA.

- NARESMA, Rinite não Alérgica com Eosinófilos e Mastócitos

Nesta patologia, a proporção entre os vários tipos de células inflamatórias é variável e observa-se uma desgranulação considerável das respectivas. É comum a associação com polipose nasal, asma ou rinossinusite. Os casos associados a polipose nasal tendem a apresentar clínica mais grave com prognóstico desfavorável, nomeadamente pela maior frequência de recaídas. Apesar destes dados, é o subtipo de Rinite não Alérgica que melhor responde à terapêutica, aspecto que será abordado mais à frente.

- Formas Sobrepostas

A Citologia Nasal permitiu identificar doentes com patologia múltipla deste foro (exemplo: doente com NARESMA e Rinite Alérgica). Nestes casos, os pacientes, apesar de apresentarem testes de provocação positivos para alérgenos sazonais, sofrem de sintomas nasais persistentes durante todo o ano, com evidência na Citologia Nasal da presença de eosinófilos e mastócitos fora da época do alérgeno sazonal em questão, nomeadamente os pólenes. Esta sobreposição de patologias é importante na abordagem terapêutica e prognóstico (1).

A tabela que se segue resume o que foi explicado anteriormente no que diz respeito aos padrões celulares inflamatórios típicos de cada subtipo de Rinite. De referir que em certos casos, como na sobreposição de patologias, devemos adaptar a nossa abordagem diagnóstica e terapêutica ao contexto em que estamos inseridos, não existindo uma correlação absolutamente fidedigna entre os achados citológicos e a patologia do doente (1).

| Disease | Eosinophils | Mast-cells | Neutrophils | Bacteria | Fungal spores |
|-------------------|-------------|------------|-------------|----------|---------------|
| Healthy | 0 | 0 | 0-1+ | 0 | 0 |
| Allergic rhinitis | 2 + /4+ | 2 + /4+ | 2 + /4+ | 0 | 0 |
| NARES | 2 + /4+ | 0 | Variable | 0 | 0 |
| NARESMA | 2 + /4+ | 2 + /4+ | Variable | 0 | 0 |
| NARNE | 0 | 0 | 3 + /4+ | 0 | 0 |
| Common cold | 0 | 0 | 1 + /4+ | 0 | 0 |
| Bacterial | 0-1+ | 0 | 3 + /4+ | 3 + /4+ | 0 |
| Fungal | 0 | 0 | Variable | 0 | 2 + /4+ |
| Atrophic | 0 | 0 | Variable | 0 | 0 |

Tabela 1 – Exemplos de diagnósticos diferenciais com informação obtida por Citologia Nasal ⁽¹⁾

Apesar destas distinções evidentes na Citologia Nasal, a distinção entre Rinite Alérgica e não Alérgica é realizada sobretudo com base nos resultados dos testes de provocação cutâneos. Como a sintomatologia tende a ser indistinguível entre os fenótipos alérgicos e não alérgicos, é necessário um teste de sensibilidade a IgE negativo para confirmação diagnóstica nos casos de Rinite não Alérgica. A importância da Citologia Nasal é realçada pelo facto de apenas 30% dos casos de Rinite estarem diagnosticados como Rinite Alérgica (1,4 a 39% da população geral), sendo que a maioria dos restantes 70% não apresenta etiologia específica ⁽⁸⁾.

A tabela seguinte torna-se então bastante útil para evidenciar as semelhanças e distinções entre os fenótipos alérgicos e não alérgicos de Rinite ao nível de sinais, sintomas e índices espirométricos, entre outros ⁽⁸⁾.

| Characteristic | Non-AR (N = 67) | AR (N = 82) | p Value |
|--|-----------------|---------------|---------|
| Age, mean (range), y | 32.87 (16–60) | 31.26 (16–59) | 0.393 |
| No. male/female | 14/53 | 27/55 | 0.073 |
| Duration of symptoms, mean (range), y | 6.93 (0.5–30) | 10.82 (1–35) | 0.002 |
| Asthma history, no. | 5 | 7 | 0.251 |
| Nasal symptom score, mean ± SD | | | |
| Blocked nose | 3.46 ± 1.12 | 3.76 ± 1.17 | 0.123 |
| Rhinorrhea | 3.03 ± 1.28 | 3.59 ± 1.16 | 0.006 |
| Sneezing | 2.85 ± 1.51 | 3.43 ± 1.25 | 0.012 |
| Nasal itching | 2.40 ± 1.59 | 3.09 ± 1.51 | 0.008 |
| Eye itching | 1.81 ± 1.46 | 2.44 ± 1.69 | 0.017 |
| Postnasal drip | 2.54 ± 1.39 | 2.44 ± 1.52 | 0.685 |
| Hyposmia | 1.12 ± 1.57 | 1.11 ± 1.56 | 0.970 |
| Facial pressure and/or pain | 1.61 ± 1.46 | 1.13 ± 1.51 | 0.072 |
| Total nasal symptoms score | 18.82 ± 6.96 | 20.96 ± 6.33 | 0.049 |
| Peak inspiratory flow index, mean ± SD | 0.45 ± 0.13 | 0.41 ± 0.13 | 0.046 |
| Nasal mucociliary clearance time, mean ± SD, min | 16.34 ± 5.75 | 18.96 ± 6.79 | 0.013 |

SD = Standard deviation; AR = allergic rhinitis.

Tabela 2 – Características iniciais, sintomas nasais, picos de fluxo e tempos de clearance mucociliar em pacientes com Rinite Alérgica e pacientes com Rinite não Alérgica ⁽³⁾

Uma investigação com o objectivo de estabelecer a prevalência de cada subtipo de rinite descrito entre todos os casos de Rinite Crónica (definida como mais de um ano de sintomatologia associada a no mínimo três sintomas de obstrução nasal, rinorreia, prurido nasal, prurido ocular, estenutos e tosse) dividiu, consoante o resultado de testes cutâneos com histamina e NaCl, os doentes em patologia alérgica e não alérgica. Verificou-se que 48,5% sofriam do fenótipo alérgico, 19,6% com sintomas crónicos, 11% sazonais e 18% mistos, enquanto 51,5% apresentavam Rinite do tipo não alérgico. Dentro deste fenótipo, a prevalência dos casos de NARNE, NARMA, NARES e mista eram semelhantes, com aproximadamente ¼ a sofrer de cada subtipo de patologia. Não se verificaram variações significativas de prevalência consoante o sexo ou o grupo etário. Em relação a variações sazonais, com a Citologia Nasal foi possível observar que a incidência de NARES aumenta na primavera enquanto a de NARNE aumenta no inverno. Verifica-se que a variação sazonal de incidência e exacerbações de NARES é semelhante à da Rinite Alérgica ⁽⁸⁾.

Outras investigações vieram também evidenciar que os neutrófilos são o subtipo celular predominante nos casos de controlo e de sinusite, enquanto os eosinófilos predominam nos casos de rinite. Observa-se que a associação de grande número de neutrófilos e eosinófilos é comum nos casos de sinusite mucopurulenta, e que a associação já descrita de eosinófilos e basófilos é fortemente sugestiva da presença de Rinite Alérgica sazonal. O rácio 1:10 entre eosinófilos e neutrófilos pode ser considerado um limite de auxílio

diagnóstico entre doenças nasais alérgicas e não alérgicas. Este rácio é superior a 1:10 em todas as rinites, mas é bastante mais elevado nos casos de Rinite Alérgica. A presença de neutrofilia em condições normais não é ferramenta de auxílio diagnóstico, dado o facto de estudos observacionais terem identificado este subtipo celular em 70% dos casos controlo, 86% nos casos de Rinite Sazonal, 96% das Rinites Crónicas e em todos os casos de sinusite ⁽⁴⁾. Investigações posteriores vieram confirmar que aproximadamente metade dos doentes com sintomas nasais crónicos sofre de Rinite não Alérgica ⁽⁵⁾, dado apoiado pelas observações do estudo anteriormente referido e em que se verifica que a frequência de Rinite Alérgica e Rinite não Alérgica é semelhante nos casos de rinite crónica ⁽⁸⁾, sendo o fenótipo NARES o mais comum ⁽⁵⁾. De referir que, em regra, as Rinites não Alérgicas apresentam um melhor estado geral pré-terapêutica ⁽¹⁾.

Nos termos fisiopatológicos abordados até então, importa também realçar que a presença de Rinite Alérgica tem ligação à presença de asma e é factor de risco para o desenvolvimento da mesma. Tal acontece devido ao facto de o sistema respiratório superior e inferior constituírem a mesma unidade morfofuncional. A reacção alérgica brônquica é então a mesma na asma e na Rinite Alérgica, tendo a inflamação um papel preponderante. É devido a este facto que a Citologia Nasal desempenha um papel importante – o número de eosinófilos identificados nos esfregaços apresenta uma correlação com os resultados espirométricos e com a hiperreactividade brônquica, que não apresenta qualquer relação com a contagem neutrofílica. Evidenciou-se uma relação directa entre infiltrados eosinofílicos, citocinas, obstrução nasal e função pulmonar, a confirmar a existência de uma associação íntima entre a inflamação alérgica e défices nas vias aéreas e nasais. Os eosinófilos revelaram-se o único marcador independente de quantidade de corrimento nasal, a comprovar o seu papel importante na patogénese. Foi também possível prever, com base nesta contagem eosinofílica, resultados de índices espirométricos e a presença de disfunção ou hiperreactividade brônquica ⁽⁶⁾.

Importância na Abordagem Terapêutica

Como já foi mencionado anteriormente neste trabalho, a Citologia Nasal desempenha um papel importante no prognóstico e escolha e monitorização terapêutica. Por exemplo, formas sobrepostas de Rinite Alérgica e não Alérgica respondem pior a imunoterapia alérgica, pelo que outras abordagens devem ser ponderadas ⁽¹⁾. Apesar da grande eficácia na terapêutica da Rinite Alérgica, a corticoterapia nasal não está estudada na abordagem das Rinites não Alérgicas, nem são conhecidos os seus efeitos nos fenótipos de células inflamatórias. Tendo em conta estas lacunas de conhecimento, foram realizadas investigações com o objectivo de esclarecer esta resposta das Rinites não Alérgicas à corticoterapia nasal. Para este efeito, foi avaliado o efeito de 28 dias de terapêutica tópica com 220 µg diários de triancinolona acetonida (2 aplicações diárias de 55 µg em cada fossa nasal). Esta resposta foi avaliada com base na variação de sintomas, fluxo inspiratório máximo e tempo de clearance nasal mucociliar (NMCCT). Foram realizadas avaliações ao dia 0 e dia 28 de terapêutica e verificou-se que os fenótipos de Rinite não Alérgica obtiveram uma menor melhoria da congestão nasal, rinorreia, estenutos, prurido, fluxos e NMCCT. Dentro dos subtipos de Rinite não Alérgica, a resposta à terapêutica foi semelhante em todos, exceptuando-se o fenótipo de NARNE, com má resposta. No entanto, é importante sublinhar que se deram melhorias em todos os fenótipos estudados. Realçam-se que 10% dos envolvidos sofreram de efeitos adversos, maioritariamente irritação local e da faringe. Os fenótipos de Rinite não Alérgica apresentavam menos sintomas pré-terapêutica mas menor resposta à mesma, e, relativamente aos subtipos deste, todos apresentavam clínica semelhante à excepção de NARNE, cujos doentes se encontravam praticamente assintomáticos, e, como tal, também não obtiveram grandes benefícios desta abordagem. Verificou-se então uma inversão dos subtipos mais sintomáticos com esta terapêutica, isto é, os doentes com Rinite Alérgica apresentavam pior estado geral antes da terapêutica que os doentes com o tipo não Alérgico, mas posteriormente eram os menos sintomáticos. O mesmo raciocínio aplica-se aos subtipos de Rinite não Alérgica, ou seja, o fenótipo NARNE, o menos sintomático inicialmente, foi o que menos respondeu à corticoterapia tópica, apresentando posteriormente à terapêutica mais sintomas que os restantes subtipos, NARMA, NARES e NARESMA ⁽²⁾.

Todos estes dados apoiam a tese de ser crucial estudar com Citologia Nasal a resposta à terapêutica, pois certos fenótipos apresentam prognósticos complicados. Por exemplo, doentes com NARES mal controlados tendem a desenvolver polipose nasal 20 anos depois do início da doença, evento que pode ser prevenido com um controlo adequado dos sintomas e da inflamação que lhes dá origem. O fenótipo NARESMA, como já foi referido, é o que apresenta pior prognóstico, com progressão crónica dos sintomas, maior intensidade dos mesmos, e maior número de complicações loco-regionais e respiratórias. Estas complicações tornam-se muito mais evidentes se não forem administrados corticosteróides, anti-histamínicos ou antileucotrienos ⁽³⁾.

Já foi também confirmada que a existência de infiltrado eosinofílico se correlaciona bastante bem com o grau de resposta a terapêutica com metacolina ⁽⁶⁾.

Estudos posteriores são necessários para conseguir prever com exactidão a evolução natural destas patologias ou o impacto da abordagem terapêutica.

Limitações da Técnica

A ausência de diferenças significativas nos resultados da técnica de Citologia Nasal entre muito variadas patologias indica que provavelmente não será o melhor teste para a distinção destas patologias ⁽⁸⁾. Apesar de ter sido originalmente descrita na década de 1970, a técnica de Citologia Nasal não foi estudada de um modo detalhado o suficiente para a formulação de critérios de classificação de doenças ou cut-offs para a diferenciação de indivíduos saudáveis e com patologia. Serão então necessários mais estudos na população geral e pediátrica para uma bastante melhor compreensão de prevalência, significância, história natural e impacto de patologias deste foro ⁽⁹⁾.

Já foi comprovada a ausência de correlações significativas entre achados radiológicos e citológicos na avaliação das sinusites, rinites e asma brônquica. Mesmo com estas limitações, a Citologia Nasal continua a ser uma técnica útil para diagnóstico e follow-up de rinite crónica mas também de sinusite crónica em crianças com doença atópica. No entanto, este não é de todo um método alternativo a radiografia do seios em casos de sinusite, como foi teorizado anteriormente ⁽¹⁰⁾.

A sensibilidade na detecção de eosinofilia foi estudada e não revelou valores animadores, encontrando-se entre os 13,3% e os 80% nos diversos estudos que a avaliaram. A maior razão para tal facto é a Citologia Nasal carecer de métodos objectivos standardizados para melhor diagnóstico diferencial da rinite crónica, nomeadamente critérios que definam um cut-off exacto para o termo “eosinofilia nasal”. A acrescentar a estas limitações, é também importante referir que existe uma grande indefinição da posição da técnica de Citologia Nasal na cascata diagnóstica e na abordagem a doentes com patologia do foro rinológico, o que torna a sua utilização mais escassa e menos rentável do que o desejado ⁽⁷⁾.

Conclusão

Com toda esta investigação foi possível confirmar que a Citologia Nasal permite uma distinção entre os achados fisiológicos e patológicos da mucosa nasal, sendo também possível uma distinção entre vários dos subtipos patológicos observados. Conclui-se também que diferentes fenótipos de células inflamatórias estão associadas a uma enorme variedade de apresentações clínicas, da respectiva gravidade e das diferentes respostas à terapêutica.

Chegámos de igual modo à conclusão de que todos os tipos de rinite apresentam sintomatologia semelhante, apesar de provocados por fenótipos celulares bastante diferentes, o que indica que a variabilidade celular não é observada ou investigada para “explicar” as diferentes sintomatologias mas sim com o objectivo de otimizar as abordagens e definir o prognóstico, e também de estabelecer melhor a relação da sintomatologia com as observações da mucosa nasal e com os valores de parâmetros inflamatórios.

Deve realçar-se que a Citologia Nasal deve fazer parte da abordagem diagnóstica inicial em todos os casos suspeitos de rinite ou sinusite, realçando-se também que se deve ter em conta que a variabilidade de modos de realização da técnica é uma limitação, por não haver método standardizado aceitável como solução universal de diagnóstico de patologia deste foro, pelo que existe esta necessidade de standardizar a técnica, algo que só acontecerá fruto de futuras investigações.

Em suma, a Citologia Nasal é uma técnica sub-aproveitada na clínica e que carece quer de investigação quer de uniformização do método e de critérios aplicados, e com o desenvolvimento tecnológico e adaptação das técnicas citológicas utilizadas noutras áreas clínicas, poder-se-á assistir a um enorme progresso no diagnóstico rinológico, por exemplo através da utilização de sondas com marcadores moleculares ou da aplicação dos conhecimentos da Citologia Nasal à técnica da Endoscopia de Contacto.

Cabe-nos a nós, clínicos, em particular nesta área da Otorrinolaringologia, dar o próximo passo na optimização deste método diagnóstico e na sua utilização na prática clínica.

Agradecimentos

Em primeiro lugar, quero agradecer ao Professor Doutor Óscar Dias, sem o qual a realização deste Trabalho Final de Mestrado não teria sido possível, pela total disponibilidade e atenção dedicadas ao longo de todo este processo. A sua vontade de ajudar e ensinar aliada às capacidades de inovação e conhecimentos teóricos são um exemplo para toda a comunidade discente da Faculdade de Medicina de Lisboa.

Quero também agradecer a prontidão e disponibilidade do Dr. Marco Simão em tutelar este Trabalho.

Em último lugar, gostaria também de aproveitar este espaço para agradecer a quem me acompanhou ao longo destes seis anos que agora culminam, e sem os quais não estaria aqui hoje.

Bibliografia

- 1) Gelardi M, Iannuzzi L, et al. Nasal Cytology: practical aspects and clinical relevance. *Clinical & Experimental Allergy* 2016; 46:785–792
- 2) Kirtsreesakul V, Hararuk K, Leelapong J, Ruttanaphol S. Clinical efficacy of nasal steroids on nonallergic rhinitis and the associated inflammatory cell phenotypes. *Am J Rhinol Allergy*. 2015 Sep-Oct;29(5):343-9.
- 3) Gelardi M, Luigi Marseglia G, Licari A, et al. Nasal cytology in children: recent advances. *Ital J Pediatr*. 2012 Sep 25;38:51
- 4) Lee HS, Majima Y, Sakakura Y, et al. Quantitative cytology of nasal secretions under various conditions. *Laryngoscope*. 1993 May;103(5):533-7.
- 5) Gelardi M, Landi M, Ciprandi G. Nasal cytology: a Precision Medicine tool in clinical practice. *Clin Exp Allergy*. 2018 Jan;48(1):96-97
- 6) Ciprandi G, Vizzaccaro A, Cirillo I, et al. Nasal eosinophils display the best correlation with symptoms, pulmonary function and inflammation in allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2005 Mar;136(3):266-72.
- 7) Miman MC, Uzun O, Gurses I, et al. The sensitivity of nasal eosinophilia in allergic rhinitis. *Eur Arch Otorhinolaryngol*. 2007 Sep;264(9):1013-8.
- 8) Canakcioglu S, Tahamiler R, et al. Evaluation of nasal cytology in subjects with chronic rhinitis: a 7-year study. *American Journal of Otolaryngology–Head and Neck Medicine and Surgery* 2009; 30:312–317
- 9) Rondón C, Campo P, Blanca-López N, et al. More research is needed for local allergic rhinitis. *Int Arch Allergy Immunol*. 2015;167(2):99-100.
- 10) Basibuyuk T, Ozaydin E, Cengizlier R. Nasal cytology in the diagnosis and treatment of sinusitis in atopic and nonatopic children. *J Otolaryngol*. 2006 Aug;35(4):255-60.
- 11) Jirapongsananuruk O, Vichyanond P. Nasal cytology in the diagnosis of allergic rhinitis in children. *Ann Allergy Asthma Immunol*. 1998 Feb;80(2):165-70.
- 12) Meltzer EO, Orgel HA, Rogenes PR, Field EA. Nasal cytology in patients with allergic rhinitis: effects of intranasal fluticasone propionate. *J Allergy Clin Immunol*. 1994 Oct;94(4):708-15.
- 13) Aline Schögler, Fabian Blank, et al. Characterization of pediatric cystic fibrosis airway epithelial cell cultures at the air-liquid interface obtained by non-invasive nasal cytology brush sampling. *Respir Res*. 2017; 18: 215.

- 14) Stokes AB, Kieninger E, Schögler A, et al. Comparison of three different brushing techniques to isolate and culture primary nasal epithelial cells from human subjects. *Exp Lung Res.* 2014 Sep;40(7):327-32
- 15) Lozano NA, Saranz RJ, Lozano A, et al. Analysis of nasal cytology in children and adolescents with rhinitis. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba.* 2017;74(2):126-133.
- 16) Bickmore JT, Marshall ML. Cytology of nasal secretions: further diagnostic help. *Laryngoscope.* 1976 Apr;86(4):516-23.